

235

(19)

REGISTRO DE LA  
PROPIEDAD INDUSTRIAL

ESPAÑA

(11) N.º de publicación: ES 2 009 346

(21) Número de solicitud: 8802838

(51) Int. Cl.º: A61K 37/00

A61K 31/19

(12)

## PATENTE DE INVENCION

A6

(22) Fecha de presentación: 16.09.88

(30) Prioridad: 21.09.87 GB 8722134

(43) Fecha de anuncio de la concesión: 16.09.89

(45) Fecha de publicación del folleto de patente:  
16.09.89(73) Titular/es: Debiopharm, S.A.  
38 Rue du Petit-Chêne  
1003 Lausanne, CH(72) Inventor/es: Orsolini, Piero;  
Mauvernay, Rolland-Yves y  
Deghenghi, Romano

(74) Agente: Curell Suñol, Marcelino

(54) Título: Procedimiento de preparación de composiciones farmacéuticas que contienen polipéptidos hidrofinsolubles.

(57) Resumen:

Procedimiento de preparación de composiciones farmacéuticas que contienen polipéptidos hidrofinsolubles, concebidas para la liberación sostenida y controlada de medicamento en un período prolongado de tiempo y que comprenden un polilacturo, un copolímero de los ácidos láctico y glicólico, una mezcla de tales polímeros y un péptido hidrofinsoluble que, cuando se disponen en un ambiente acuoso tipo fisiológico liberan el péptido de manera continua durante un período de al menos una semana, y con una liberación inicial durante las 24 primeras horas de no más de un 30 % de la cantidad total liberada, caracterizado porque comprende dispersar una sal de péptido hidrofinsoluble en una solución de polilacturo, poliglicoluro, un copolímero de los ácidos láctico y glicólico o una mezcla de tales polímeros, eliminar el disolvente por secado y conformar la mezcla resultante en partículas sólidas apropiadas para inyección parenteral o implantación subcutánea. La invención permite preparar composiciones en las que se controla el patrón de liberación y se reduce el denominado efecto de ráfaga inicial.

COPIES FETES A LA Biblioteca de  
Patents CIDEM/UB-FBG  
AMB MATERIAL REPROGRAFIC  
**Canon**

## DESCRIPCION

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen polipéptidos terapéuticamente activos pero hidrosolubles, que proporcionan una liberación continua, controlada y sostenida de tales péptidos cuando se disponen en un ambiente de tipo fisiológico por medio de implantación o inyecciones por debajo de la piel o en el músculo de animales y seres humanos.

Esta invención está caracterizada además por el uso de polímeros y copolímeros biodegradables y biocompatibles como matriz en la cual se dispersan o se encapsulan los polipéptidos hidrosolubles.

La necesidad de producir una liberación sostenida de péptidos para administración parenteral se reconoció hace mucho tiempo (véase T.M. Chang "Biodegradable Semipermeable Microcapsules containing enzymes, hormones, vaccines and other biologicals" en J. Bioengineering 1, 25 (1976); R. Langer "Controlled Release of Macromolecules" en Chemtech, Febrero 1982, pp 98-105; F.G. Hutchinson y B.J. A. Furr "Biodegradable carriers for the sustained release of polypeptides" en TIBTECH, Abril 1987 (vol. 5) pp 102106).

Se ha descrito una serie de tales formulaciones, pero aplicadas a polipéptidos hidrosolubles, en la EPS 0052510 "Microencapsulación de polipéptidos hidrosolubles", publicada el 27 de agosto de 1986 y en la EPS 0058481 "Composiciones farmacéuticas de liberación continua", publicada el 1 de octubre de 1986.

La característica nueva, sorprendente y totalmente inesperada de la presente invención se encuentra en el hecho de que pueden obtenerse ventajosamente composiciones de liberación sostenida y controlada terapéuticamente útiles utilizando péptidos esencialmente hidrosolubles que poseen una solubilidad incomensurablemente baja en solución acuosa a temperatura ambiente o corpórea y que empero proporcionan una liberación efectiva y controlada de tales péptidos cuando se administran sus composiciones de forma parenteral en un ambiente fisiológico esencialmente acuoso.

Es una consecuencia nueva y sorprendente de la presente invención que los polipéptidos que normalmente son hidrosolubles en la naturaleza o cuando se preparan por síntesis, pueden hacerse ventajosamente hidrosolubles formando sales de adición insolubles tales como con los ácidos pamoico, tánico, esteárico y otros ácidos hidrosolubles no tóxicos, con anterioridad a su microencapsulación o dispersión en una matriz polimérica biodegradable.

El uso de derivados poco solubles o hidrosolubles es, desde luego, bien conocido, incluso en el campo de los péptidos (véase por ejemplo Schally y colab., patente estadounidense n° 4.010.125, de 1° de marzo de 1977, columna 7, línea 25), en caso de necesitarse formas de dosificación de depósito de liberación lenta.

No obstante, cuando se utilizan polímeros biodegradables tales como el ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido polihidroxibutírico, los poliorto ésteres, poliacetales y similares como sistemas de entrega de medicamentos, la liberación de los péptidos de manera continua ha exigido constantemente un apreciable nivel de hidrosolubilidad. Los experimentos informados han mostrado que la biodegradación de polímeros (tales como polilacturo y polilacturo-co-glicoluro por ejemplo) conduce a una recogida de agua y a la generación de canales o poros de paso de agua a través de los cuales se fugan los péptidos porque son hidrosolubles.

Nuestro descubrimiento de que los péptidos pueden liberarse de matrices y microcápsulas con un patrón de liberación muy conveniente cuando se reduce su hidrosolubilidad prácticamente a cero, es totalmente sorprendente y contradice las enseñanzas de la técnica anterior. En particular, hemos encontrado que la liberación de ciertos péptidos, tales como D-Trp<sup>6</sup>-LHRH, de matrices poliméricas, es mejor en términos de uniformidad y duración, cuanto más hidrosoluble es la sal de adición del péptido.

Se define la "hidrosolubilidad" a los efectos de la presente como la cantidad de péptido que puede medirse en solución cuando se dispersa o se agita la sal durante 4 horas en agua destilada a temperaturas de 40°C o menos, siendo tal cantidad 25 mg/l o menos (0 a 25 ppm).

Es muy conveniente administrar polipéptidos biológicamente activos de forma continua y durante un periodo prolongado de tiempo, desde una semana a varios meses. También es muy conveniente que el patrón de liberación esté controlado, a fin de evitar liberaciones desiguales del péptido al principio, en el medio o al final del ciclo terapéutico. Se ha encontrado a menudo que se liberan los péptidos de las matrices biodegradables en ráfagas (también denominada efectos de ráfaga), o bien al principio del ciclo o al final, cuando la matriz polimérica está erosionada por hidrólisis.

Una característica importante de la presente invención es un control del patrón de liberación y, en general, una reducción del efecto de ráfaga inicial. Se libera el péptido hidrofóbico en menor grado que sus derivados hidrosolubles, proporcionando así un tiempo de liberación más prolongado y evitando una sobredosis para el paciente. Transformando un péptido normalmente hidrosoluble en un péptido hidrofóbico, podemos limitar el efecto de ráfaga inicial (o sea, la cantidad de péptido liberada en las 24 primeras horas) a menos de un 30 % de la dosis total.

#### Ejemplo I

Se disuelven 50 gramos de un copolímero de D,L-lacturo y glicoluro con una relación molar 50/50 de D,L-lacturo a glicoluro y un peso molecular medio de 50.000 en 950 gramos de cloruro de metileno.

Se hace pasar la solución a través de un filtro miliporo para eliminar materias en partículas y pirógenos. A esta solución, se añade un gramo de pamoato de D-Trp<sup>6</sup> LHRH y se dispersa con una mezcladora de elevado grado de cizallamiento.

Se coloca la mezcla resultante en un evaporador rotativo y se elimina la mayoría del cloruro de metileno bajo vacío. Se vierte la dispersión espesa resultante sobre una placa de cristal y se esparce con una hoja ajustable fijada a 0,7 mm.

Después de secado al aire, se seca la película resultante bajo vacío durante 48 horas y luego se extruye a través de un orificio de 0,8 mm a 70°C bajo presión. Las barras resultantes se trituran criogénicamente a -40°C.

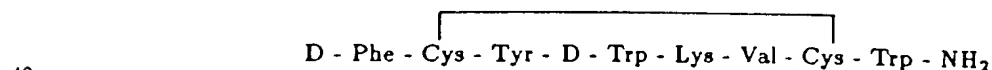
Se criba el material granular resultante a través de una criba de 180 micrómetros y se recoge la fracción de subtamano y se esteriliza por exposición a radiación gamma entre 2,5 y 2,8 Mrad.

#### Ejemplo II

Se sigue el mismo procedimiento que el ejemplo I pero reemplazando el pamoato de D-Trp<sup>6</sup>-LHRH con una sal de estearato de D-Trp<sup>6</sup>-LHRH.

#### Ejemplo III

Se sigue el mismo procedimiento que en el ejemplo I con la sal de pamoato de



como péptido hidrofóbico.

#### Ejemplo IV

Se aplica el procedimiento del ejemplo I a una de las siguientes sales hidrofóbicas de pamoato:

Pamoato de D-Nal(2)<sup>6</sup> LHRH

Pamoato de D-Ser(O-tBu)<sup>6</sup>-des

Gly<sup>10</sup>-Azgly<sup>10</sup>-LHRH

Pamoato de D-Ser(But)<sup>6</sup> LHRH etilamida

Pamoato de D-Leu<sup>6</sup>-des Gly<sup>10</sup>-LHRH etilamida

#### Ejemplo V

Se sigue el procedimiento de los ejemplos I a IV con polímeros de D,L lacturo-co-glicoluro en que la relación molar es de 67 % de D,L lacturo - 33 % de glicoluro, 75 % D,L lacturo - 25 % glicoluro o 100 % D,L lacturo.

## Ejemplo VI

Se sigue el procedimiento de los ejemplos I a V con las sales hidroinsolubles de pamoato, tanato o estearato de uno de los siguientes péptidos: oxitocina, vasopresina, ACTH, calcitonina, el factor de crecimiento epidérmico, prolactina, inhibina, interferon, LHRH, somatostatina, insulina, glucagon, factor natriurético del atrio, endorfina, un inhibidor de renina, GRHR, péptido-T o análogos sintéticos y modificaciones de los mismos.

*Patrón de liberación en animales (ratas)*

Un patrón típico de liberación de una formulación implantada de pamoato de D-Trp<sup>6</sup>-LHRH en la rata es el siguiente: ng/ml de D-Trp<sup>6</sup>-LHRH radioensayado en plasma (media de seis ratas): (t<sub>0</sub>) 0,04, (1 h) 7,74, (6 h) 0,80, (día 2) 0,85, (día 4) 0,77, (día 7) 0,25, (día 11) 0,12, (día 14) 0,11, (día 18) 0,11, (día 21) 0,14, (día 25) 0,18.

Los ejemplos anteriores no son limitativos de los péptidos hidroinsolubles descritos o de los polímeros biodegradables utilizados, tal como es evidente a un técnico en la materia.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de composiciones farmacéuticas que contienen polipéptidos hidrosolubles, concebidas para la liberación sostenida y controlada de medicamento en un período prolongado de tiempo y que comprenden un polilacturo, un copolímero de los ácidos láctico y glicólico, una mezcla de tales polímeros y un péptido hidrosoluble que, cuando se disponen en un ambiente acuoso tipo fisiológico liberan el péptido de manera continua durante un período de al menos una semana, y con una liberación inicial durante las 24 primeras horas de no más de un 30 % de la cantidad total liberada, caracterizado porque comprende dispersar una sal de péptido hidrosoluble en una solución de polilacturo, poliglicoluro, un copolímero de los ácidos láctico y glicólico o una mezcla de tales polímeros, eliminar el disolvente por secado y conformar la mezcla resultante en partículas sólidas apropiadas para inyección parenteral o implantación subcutánea.
2. Procedimiento de preparación de composiciones farmacéuticas que contienen polipéptidos hidrosolubles concebidas para la liberación sostenida y controlada de medicamento en un período prolongado de tiempo y que comprenden un polilacturo, un copolímero de los ácidos láctico y glicólico, una mezcla de tales polímeros y un péptido hidrosoluble que, cuando se disponen en un ambiente acuoso tipo fisiológico liberan el péptido de manera continua durante un período de al menos una semana, y con una liberación inicial durante las 24 primeras horas de no más de un 30 % de la cantidad total liberada, caracterizado porque comprende dispersar una sal de péptido hidrosoluble en una solución de polilacturo, poliglicoluro, un copolímero de los ácidos láctico y glicólico o una mezcla de tales polímeros, añadir un agente de coacervación y verter las microcápsulas resultantes en un líquido de endurecimiento farmacéuticamente aceptable y recoger las microcápsulas de esta suspensión.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el péptido hidrosoluble es una sal farmacéuticamente aceptable de LHRH o uno de sus análogos preparado sintéticamente.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizado porque la sal farmacéuticamente aceptable se escoge del grupo consistente en pamoato, tanato y estearato.
5. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el péptido hidrosoluble es una sal farmacéuticamente aceptable de oxitocina, vasopresina, ACTH, calcitonina, factor de crecimiento epidérmico, prolactina, inhibina, interferon, somatostatina, insulina, glucagon, factor natriurético del atrio, endorfina, un inhibidor de renina, una hormona de liberación de la hormona del crecimiento, péptido-T y análogos sintéticos y modificaciones de los mismos.
6. Procedimiento según la reivindicación 1, 2, 3 o 4, caracterizado porque el péptido hidrosoluble es la sal de pamoato de D-Trp<sup>6</sup>-LHRH.
7. Procedimiento según la reivindicación 1, 2, 3 o 4, caracterizado porque el péptido hidrosoluble es la sal de pamoato de
 

$$\text{D - Phe - Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys - Trp - NH}_2$$
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la composición se obtiene en forma de partículas inyectables cuya granulometría varía entre 1 a 500  $\mu\text{m}$ .
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque comprende una esterilización subsiguiente por radiación gamma y apta para implantación subcutánea.
10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque comprende una esterilización subsiguiente con radiación gamma y suspensión posterior en un vehículo farmacéuticamente aceptable apto para administración parenteral.